Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik
— Herz- und Thoraxchirurgie —
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg
Direktor: Professor Dr. med. Bücherl

EINFLUSS DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS AUF DIGOXINSERUMKONZENTRATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Fatemeh Alavi geb. Kouchmeshki
aus Teheran

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0019

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik

- Herz- und Thoraxchirurgie -

der Freien Universität Berlin

im

Klinikum Charlottenburg

Direktor: Professor Dr. med. Bücherl

EINFLUSS DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS AUF DIGOXINSERUMKONZENTRATION

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Fatemeh Alavi geb. Kouchmeshki
Teheran

Referent: Professor Dr. med. M. Nasseri

Korreferent: Professor Dr. med. R. Schröder

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1o. 1o. 1978

Herrn Professor Dr. med. M. NASSERI
danke ich für die Überlassung des Themas
und die wertvolle Unterstützung bei Erstellung
der Arbeit.

EINFLUSS DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS AUF DIE DIGOXINSERUMKONZENTRATION

INHALTSVERZEICHNIS:

I.	EINLEITUNG	Seite	5 - 7
II.	FRAGESTELLUNG	Seite	8
III.	PATIENTENGUT und METHODE	Seite	9 - 1o
IV.	ERGEBNISSE	Seite	18 - 19
V.	DISKUSSION	Seite	27 - 32
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	Seite	33
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	Seite	34 - 4o

I. Einleitung

Durch die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten bei der Analyse verschiedener Herzerkrankungen, wie z.B. die Verbesserung der Methoden der Herzkatherisierung, Angiocardiographie, Coronarangiographie sowie der simultanen Registrierung verschiedener Kreislaufparameter, hat die Zahl der Patienten, die sich einem cardiochirurgischen Eingriff unterziehen, sprunghaft zugenommen.

Dementsprechend haben die apparativen Entwicklungen und die Verbesserung der cardiochirurgischen Techniken, sowie die langzeitige klinische Erfahrung mit dem extrakorporalen Kreislauf, die operativen Korrekturen am offenen Herzen bei angeborenen und erworbenen Herzfehler zu einem fast Routineverfahren gemacht; infolge dessen hat sich die Zahl der durchgeführten Eingriffe in den Zentren für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie in der ganzen Welt und in der Bundesrepublik Deutschland während des letzten Jahrzehntes vervielfacht (43).

Nach dem Bericht der Kommission für Kapazitätsermittlung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie betrug 1974 in der BRD die Zahl der erforderlichen Eingriffe bei angeborenen Herzfehlern 5.615, erworbenen Herzfehlern 6.600 und Coronarerkrankungen 15.000 (13).

Bei dieser hohen Zahl der Patientendurchgänge durch die cardiochirurgischen Abteilungen erscheint der komplikationslose postoperative Verlauf von besonderer Bedeutung. Daher bedarf es neben intensiver postoperativer Überwachung auch der Vorbeugung von kardialen Komplikationen, wie der unerwarteten, akuten Herzinsuffizienz oder den schweren cardialen Rhythmusstörungen (21, 33, 48).

Die prophylaktische Gabe von Digitalis kann die erwähnten Komplikationen vermindern und die myokardiale Kontraktilität verbessern (5).

Es besteht kein Zweifel, daß bei den meisten Patienten mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern schon zum Zeitpunkt

der Operation eine deutliche Verringerung der muskulären Kontraktilität der Herzen vorliegt, bedingt durch die pathologischen Veränderungen der Herzmuskulatur, Durchblutungsstörungen oder übermäßige Druck - Volumenarbeit (28).

Besonders kritisch ist die frühe postoperative Phase nach cardiochirurgischen Eingriffen, weil die schwer vorgeschädigten Herzen noch verschiedenen intraoperativen Traumata wie Narkosemittel, langzeitigem Herzstillstand durch cardioplegische Lösungen, Hypothermie, Inzision am Herzmuskel, extrakorporalem Kreislauf, und mangelhafter Coronardurchblutung ausgesetzt sind. Diese kritische Phase kann sich häufig durch schwere Rhythmusstörungen oder das sogenannte Low-Cardiac-Output Syndrom bemerkbar machen (2, 12, 15, 17, 24, 36, 48, 51, 52).

Es ist schon seit WITHERING (1775) bekannt, daß die Herzglykoside die Kontraktionskraft des Myokards (positiv inotroper Effekt) steigern.Besonders am insuffizienten Herzen zeigt sich diese Wirkung in einer Verbesserung der Auswurffraktion und der Abnahme des enddiastolischen Druckes und Füllungsvolumens. Durch die Erhöhung der Auswurffraktion kommt es in der Regel bei cardial dekompensierten Patienten zu einer Rekompensation.

Obwohl die präoperative prophylaktische Digitalisierung nicht unumstritten ist (37, 46, 47) sprechen alle diese o. a. Argumente für die prophylaktische Digitalisgabe, wodurch die Häufigkeit der postoperativen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelinsuffizienz und Herzstillstand vermindert werden kann (29, 32, 42, 48, 50).

Der Effekt der herzwirksamen Glykoside auf das Myokard ist abhängig von der Serum-Digitalis-Konzentration (23), die sich als dynamisches Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung des Medikamentes einstellt. Da die therapeutische Breite der Glykoside gering ist, sollten gerade bei den hier behandelten Patienten wesentliche Schwankungen der Digitaliskonzentration vermieden werden, weil ein Absinken unter den therapeutischen Bereich leicht zum Wiederauftreten einer

Herzinsuffizienz führen könnte und andererseits ein Ansteigen zu toxischen Komplikationen Anlaß geben könnte. Da durch die Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs sowohl der präoperative Wirkspiegel und die Glykosidtoleranz als auch die Glykosidelimination beeinflußt werden, ist die Kenntnis der Verhaltensweise des Digitalisspiegels von besonderem Interesse. Dieser kann durch die Bestimmung der Serumkonzentration heute ermittelt werden.

Seit dem Ende der 6o. Jahre besteht die Möglichkeit die Digitaliskonzentration im Serum mit Hilfe der Radioimmunoassay-Methode zu messen. Es ist damit möglich Über- oder Unterdigitalisierung im Einzelfall durch exakte Messung zu ermitteln. Zu dem konnte gezeigt werden, daß Serumdigitaliskonzentration und myokardiale Konzentration in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen (23, 31, 38, 39) .

II. Fragestellung

Da der extrakorporale Kreislauf einen schwerwiegenden, unphysiologischen Eingriff u. a. in die Pharmakokinetik des Digitalis darstellt, ist es denkbar, daß durch Dilution, Veränderung der Elimation, Sensibilitäts- und Toleranzänderungen des Herzens und Rückdiffusion aus dem Körperreservoir sich Konsequenzen für die therapeutische Handhabung des Digitalis ergeben.

Zu diesen Überlegungen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die präoperative Serumdigitaliskonzentration nach kliniküblicher Digitalisgabe bei den Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen?
2. Wie verändert sich die Digitaliskonzentration durch den EKK während der Operation und in den frühen postoperativen Phasen?
3. Hat die Dauer der Perfusionszeit einen Einfluß auf das Ausmaß der Veränderung der Digitalis-Serumkonzentration?

III. Patientengut und Methode

Wir berichten über 27 unausgewählte Patienten aus dem laufenden herzchirurgischen Programm des Klinikum Westend Berlin.

Bei 2o Patienten machte Dauer und Art des Eingriffes einen EKK notwendig. 11 Herzpatienten wurden wegen unvollständiger Werte oder Fehlens des EKK's nicht in die Gesamtstudie aufgenommen, sondern nur für die präoperative Digitalisserumkonzentration berücksichtigt.

Es handelte sich um 9 Patientinnen und 18 Patienten zwischen 28 Jahren und 65 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 49,14 $\pm$ 9,66 Jahre. Das Durchschnittsgewicht 68,9 $\pm$ 11,9 kg und die durchschnittliche Körperoberfläche 1,79 $\pm$ o,17 m^2. (Tabelle 1 - siehe Seite 11).
Es handelte sich um 24 erworbene und 3 angeborene Herzvitien. Im Einzelnen waren es 6 Coronarstenosen, 4 Aortenklappenfehler, 3 Mitralklappenstenosen, 4 kombinierte Mitral- und Aortenvitien, 1 Pulmonalklappenstenose, 1 Ductus Botalli persistens, 1 Sinus venosus Defekt mit Transposition der rechten Lungenvenen.
Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation keine bekannten Zweiterkrankungen, insbesondere keine Hyper- oder Hypothyreose oder Nebennierenrindenhormonstörungen. 2 Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Kreatininwert größer als 1,4 mg % und bei einem Patienten war vor 3 Jahren eine Operation nach BILLROTH II durchgeführt worden.
24 Patienten bekamen Novodigal ® (ß-Acetyldigoxin), 2 Patienten erhielten Lanitop ® (ß-Methyldigoxin), 1 Patient nahm Lanicor ® (Digoxin) ein.
Bis auf 3 Patienten wurde bei allen Patienten die Digitalispräparate per Os verabreicht. 21 Patienten standen länger als 14 Tage unter der Digitalistherapie, 5 Patienten wurden präoperativ innerhalb von 3-4 Tagen nach dem Schema:
1. Tag 1 mg, 2. Tag o,8 mg, 3. Tag o,6 mg, 4. Tag o,4 mg Novodigal ® per Os digitalisiert. 1 Patient bekam 5 Tage

vor der Operation o,3 mg Novodigal ®.
(Tabelle 4 - siehe Seite 2o -).
Die letzte Digitalisgabe erfolgte am Abend vor der Operation. Das Intervall zwischen der präoperativen Digitalisverabreichung und der Blutabnahme betrug mindestens 12 Stunden.
6 Patienten erhielten zusätzlich zu Digitalis Aldactone ® (Spironolactone) in einer Dosis von (1oo - 4oo mg/Tag).
Bis auf drei hatten alle Patienten klinische Herzinsuffizienzzeichen unterschiedlichen Schweregrades (z. B. Ortopnoe, Belastungsdyspnoe, periphere Ödeme, röntgenologische Zeichen der Lungenstauung, Nykturie).
Die Digitalisserumkonzentration wurde bei allen Patienten aus venösem Blut unter Zusatz von 5o IE Heparin einen Tag vor der Operation, jeweils vor und nach dem EKK, sowie am 1. postoperativen Tag bestimmt. Die postoperative Digitalisgabe erfolgte nach Abnahme des Digitaliswertes.
Gleichzeitig wurden präoperativ die Körpergröße, das Gewicht, Alter, K^+, Na^+, Ca^{2+}, Hb, Eiweiß, Kreatinin bestimmt (Tabelle 2 - siehe Seite 12 -).
ausserdem wurden Narkosezeit, Operationsdauer, sowie die Perfusionszeit erfaßt.
Die Perfusionslösung bestand aus 3ooo ml Sterofundin ®, bei Bedarf wurde zusätzlich Blut gegeben.
Der postoperative Verlauf wurde besonders auf Arrhythmien, Vorhofflimmern- und -flattern und Nierenfunktionseinschränkungen hin verfolgt.

T a b e l l e 1

Pat.	Alter Jahre	Größe cm	Oberfläche m^2	Gewicht kg	Geschlecht M *	W
A.	65	183	2,16	94	M	
V.	28	168	1,95	85	W	
K.	54	174	1,83	69	M	
W.	38	17o	1,92	8o	M	
J.	64	168	1,82	72	M	
B.	64	168	1,76	67	W	
K.	51	16o	1,47	47,7	M	
L.	50	168	1,77	68	M	
R.	51	172	1,88	75	M	
P.	41	174	1,92	77	M	
H.	45	176	1,74	6o	M	
K.	57	16o	1,63	61	W	
P.	34	175	2,o4	88	M	
V. G.	52	168	1,77	68	M	
N.	61	185	1,94	71	M	
F.	56	163	1,62	58	M	
L.	50	160	1,49	49	W	
H.	48	168	1,83	73,5	M	
G.	45	168	1,53	48	W	
G.	63	172	1,86	73,5	M	
Z.	49	168	1,84	74	W	
K.	43	180	2,o5	85	M	
G.	54	151	1,49	54	M	
Z.	49	170	1,69	59,5	W	
A.	41	17o	1,81	7o	W	
K.	49	164	1,72	66,4	W	
L.	34	178	1,84	67,7	M	

M* = männlich

W = weiblich

das Alter, die Größe, die Oberfläche das Gewicht und das Geschlecht der einzelnen Patienten

Tabelle 2

Pat.	K^+ mVal/l	Na^+ mVal/l	Ca^{2+} mVal/l	Eiweiß g %	Kreatinin mg %	Hb g %
A	4,1	142	2,2	6,8	1,1	12,o
V	3,9	141	4,7	4,9	o,8	12,9
K	5,1	136	4,8	5,o	1,o	12,9
W	4,4	142	4,8	6,2	1,o	12,o
J	4,6	140	4,1	-	2,o	11,3
B	4,o	143	4,6	4,8	o,8	12,o
K	4,1	141	4,2	6,o	o,7	11,5
L	4,5	140	4,3	4,6	1,o	14,2
R	4,4	147	4,2	4,8	1,1	13,8
P	4,4	142	4,9	6,1	1,2	12,9
H	4,1	138	4,9	6,3	1,2	12,9
K	4,8	135	4,7	6,5	1,6	12,7
P	3,9	139	5,o	6,7	o,9	18,o
V G	4,1	142	4,7	6,1	1,1	13,8
N	4,4	142	4,7	4,8	o,8	9,7
F	4,3	141	4,8	5,7	1,o	13,5
L	5,2	130	4,8	4,4	o,9	12
H	3,9	141	4,7	6,6	1,o	13,7
G	4,2	142	4,1	6,2	o,9	15,5
G	4,6	138	5,o	6,1	1,2	14,2
Z	3,9	135	4,3	5,1	o,7	11,9
K	3,9	-	4,8	6,7	1,1	14,4
G	3,7	139	5,o	6,5	1,1	12,9
Z	4,1	145	5,1	5,3	1,1	11,9
A	4,1	-	4,1	-	o,8	12,7
K	3,7	141	4,4	-	1,1	11,5
L	4,9	141	4,8	-	1,1	14,4

K^+ , Na^+, Ca^+ , Eiweiß, Kreatinin und Hb der einzelnen Patienten vor der Operation

Die Digoxinkonzentration wurde mit Hilfe eines Radioimmunoassay (RIA) von der Firma Isotopendienst-West (IDW) mit H^3 markiertem Digoxin und einer Modifikation nach SCHNEIDER bestimmt.
(Tabelle 3 - siehe Seite 15 -).
Das Prinzip der Bestimmung der Digoxinkonzentration durch Radioimmuno-assay besteht, wie alle anderen radioimmunologischen Tests, in einer kompetetiven Bindung von radioaktiv markiertem und nicht markiertem Antigen an einen Antikörper. Nachdem der Gleichgewichtszustand während der Inkubationszeit zwischen markiertem und nicht markiertem Komplex in der Lösung erreicht wird, erfolgt die Trennung des freien markierten AG vom komplexgebundenen AG. Durch die Messung der Radioaktivität des in der Lösung bleibender AG-AK Komplexes wird die Konzentration des gleichzeitig anwesenden nicht markierten Antigens bestimmt als ein nach dem Massenwirkungsgesetz errechenbares Verhältnis.
Patientenserum bzw. Plasma wurde durch venöse Blutentnahme mit anschließender Zentrifugation bei 3.5oo Upm (1.37o g) gewonnen.
Zum Patientenserum wurden tritiummarkiertes Digoxin (o,1 ml) mit einer spezifischen Aktivität von 6o uCi/µg (äthanolische Lösung mit 4,5 ml Phosphatpufferlösung verdünnt) und Digoxinantikörper (o,1 ml) mit einem Endverdünnungstiter von ca. 1 : 45o.ooo hinzugefügt.
Die Inkubationszeit betrug nach 3 Minuten schütteln mit Vibrationsmischer 6o Minuten bei 2 ^{o} C.
Nicht an den Antikörper gebundenes Digoxin wurde durch Zugabe von o,5 ml 33,3 % Dextranaktivkohle erneutem schütteln im Vibrationsmischer (3 Minuten) und anschließender Zentrifugation bei 2.5oo Upm (1.53o g) entfernt.
Ein Aliquot (o,5 ml) des Überstandes wurde in je 1o ml Scintillator einpipettiert und anschließend die Radioaktivität für je 4 Minuten gemessen.
Für jede Bestimmungsserie wurde eine Eichkurve mit den Verdünnungen der Digoxinstandardlösung mit Konzentration zwischen o,25 und 1o,o ng/ml erstellt. Es wurde der Quotient

Aktivität des Nullwertes durch Aktivität des Standards gegen die Digoxinkonzentration aufgetragen. Es entsteht eine Gerade deren Schnittpunkt mit der Ordinate bei 1.o liegt (r = o,998).
Die Standardabweichungen bei Dreifachbestimmungen und Doppelmessung lagen für die Standardreihe und Patientenblut im Mittel bei 2,84 %.

Tabelle 3

Zusammenfassende Darstellung der angewandten Methode

	N	T	O	S 1-1o	P x
Puffer ml	o,7	1,2	o,6	o,5	o,6
Lypophil Hummanserum ml	o,2	o,2	o,2	o,2	-
Std. Digoxin ml	-	-	-	o,1	-
Pat. Plasma ml	-	-	-	-	o,2
^{3}H - Digoxin ml	-	o,1	o,1	o,1	o,1
Antiserum ml	o,1	-	o,1	o,1	o,1
3' Vibrationsmischer - anschließend 6o' Inkubationszeit bei 2 °C					
Dextran Aktivkohle 33,3%	o,5	-	o,5	o,5	o,5
3' Vibrationsmischer ; 1o' Zentrifugation bei 1530 g					
Überstd. in 1o ml Scintillator ml	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5
Aktivitätsmessung (Doppelmessung je 4 Minuten)					

Tabelle 3

N = Basisaktivität (Basisaktivität des Gerätes ohne Hinzugabe von ^{3}H -Digoxin

T = Gesamtaktivität

O = Nullwert

S_{1-1o} = Standardproben o,5 - 1o,o ng Digoxin

P = Patientenplasma

Alle Bestimmungen wurden als Dreifachansätze durchgeführt. Die Bindungskapazität des Antiserums für ^{3}H- Digoxin liegt in Abwesenheit von "kaltem" Digoxin im Mittel bei 59,o % (minimal 55,5 , maximal 62,6 %).

Zur Überprüfung der intra-assay Genauigkeit erfolgte die Bestimmung verschiedener Aliquote einer Vergleichsprobe mit dem Reagentiensatz zur gleichen Zeit.

Der Variationkoeffizient lag bei 2,7 %.

Zur Überprüfung der inter-assay Genauigkeit wurde eine Vergleichsprobe mit verschiedenen Reagentienansätzen zu verschiedenen Zeiten geprüft.

Der Variationkoeffizient lag bei 7,2 % (n = 14).

Eine Kreuzreaktion des Antikörper bei (endogenen oder exogenen) Veränderungen des steroidalen Hormonhaushaltes wie unterschiedliche Zeitpunkte der Menstruation und Cortison-Therapie war nicht zu verzeichnen.

Bei gleichzeitiger oder vorangegangener Spironolactone oder Digoxin-Therapie bestand jedoch eine Kreuzreaktion. Bei Spironolactonemedikation lag bei einer Dosierung von minimal 2oo mg/die die mittlere prozentuale Abweichung bei ca. + 1o %. Die Beeinflussung durch Spironolactone wurde hier jedoch nicht berücksichtigt.

IV. Ergebnisse

Die mittlere Digoxinserumkonzentration bei den untersuchten Patienten (n = 27) betrug bei einem mittleren Körpergewicht von 68,9 ± 1,19 ($\bar{x}$ ± SD) kg, am Tag vor der Operation 1,13 ± o,4 (x ± SD) ng/ml (Tabelle 4), am Operationstag direkt vor der Operation 1,15 ± o,54 (x ± SD) ng/ml. Eine signifikante Differenz bestand zwischen den beiden Werten nicht.
(Einzelwerte, s. Tabelle 5)
Die Erhaltungsdosis lag zwischen o,1 - o,4 mg Digoxin pro Tag.
Die mittlere Perfusionszeit bei den intracardialen Eingriffen betrug 49,5 ± 21 (x ± SD) Min.

Nach dem EKK fiel bei 11 Patienten die Digoxinserumkonzentration von 1,37 ± o,55 (x ± SD) ng/ml auf 1,o4 ± 0,6o (x ± SD) ng/ml ab. Die mittlere Perfusionszeit betrug bei diesen Patienten 45,8 ± 18,6 (x ± SD) Min.
(Tabelle 6 und Kurve 1)
3 Patienten zeigten einen Anstieg der Digoxinserumkonzentration von o,84 ± o,63 (x ± SD) ng/ml auf 1,24 ± o,83 ng/ml. (Die mittelere Perfusionszeit 5o,3 Min.), bei 2 Patienten blieben die Werte annähernd konstant. (Die mittlere Perfusionszeit 69,o Min.).
Die Gruppe der Patienten mit EKK zeigte einen Trend zum Abfall der Digoxinserumkonzentration von 1,18 ± o,59 (x ± SD) ng/ml auf 1,o3 ± o,61 ng/ml, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.
(Kurve 2 und 3)
Hingegen hat die Gruppe der Patienten, die weniger als 43 Minuten perfundiert wurden einen statistisch signifikanten Abfall der Digoxinserumkonzentration von durchschnittlich 1,14 ng/ml auf o,89 ng/ml (P = o,o25).
(Kurve 4)
Ein Tag nach der Operation betrug die mittlere Digoxinserumkonzentration 1,o4 ± o,42 (x ± SD) ng/ml.
Es zeigt sich weder eine signifikante Veränderung gegenüber dem präoperativen Wert noch dem unmittelbaren postoperativen Wert.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos, außer bei 4 Patienten von denen 3 eine absólute Arrhythmie bei Vorhofflimmern entwickelten und bei einem weiteren Patienten bei dem wegen ADAMS STOKE'SCHER Anfälle postoperativ die Implantation eines DEMAND-Schrittmacher erforderlich wurde.

Tabelle 4

Pat.	Art des Präparates	Dosis	Serum Konzentration ng/ml	Dauer der Therapie
A	Novodigal®	2x1 Tbl	1,49	5 Monate
V	"	5x1 4x1 3x1 2x1 Tbl	0,65	4 Tage
K	"	3x1/2 Tbl	0,76	2 Monate
W	"	2x1/2 Tbl	1,14	15 Tage
J	"	2x1 Tbl	1,38	3 Jahre
B	"	3x1/2 Tbl	o,47	1 Monat
K	"	3x1/2 Tbl	o,49	1 Monat
L	"	2x1 Tbl	o,93	2 Monate
R	"	2x1 Tbl	o,48o	11 Monate
P	"	2x1 Tbl	1,o6	6 Monate
H	Lanitop®	1x1 Tbl	1,13	2o Jahre
K	Novodigal®	2xo,2 mg i.v.	2,o3	1 Monat
P	"	5x1 4x1 3x1 Tbl	1,21	3 Tage
V.G.	Lanitop®	2x1 Tbl	1,35	2 Jahre
N	Novodigal®	2x1 Tbl	1,13	1 + 1/2 Jahr
F	"	5x1 4x1 3x1 2x1 Tbl	1,o5	4 Tage
L	"	2xo,2 mg i.v.	2,23	5 Tage
H	"	3x1/2 Tbl	1,19	5 Tage
G	"	3xo,1 mg i.v.	1,o8	16 Tage
G	Lanicor®	2x1 Tbl	1,oo	6 Jahre
Z	Novodigal®	3x1/2 Tbl	o,48	5 Monate
K	"	2x1 Tbl	1,57	5 Jahre
G	"	2x1 Tbl	1,78	12 Tage
Z	"	3x 1/2 Tbl	1,22	5 Jahre
A	"	5x1 4x1 3x1 Tbl	1,23	3 Tage
K	"	2x1 Tbl	o,9o	1o Tage
L	"	5x1 4x1 3x1 2x1 Tbl	1,o2	4 Tage

Art des Präparates, Dosierung der Digitalis, Dauer der Therapie und Digoxinserumkonzentration bei den einzelnen Patienten.

Tabelle 5

Name Patienten	1. Tag vor Operation ng/ml	direkt prä. Operation ng/ml
A.	1,49	1,57
V.	o,65 ± o,o3	o,99 ± o,o1
K.	0,76	o,78
W.	1,14 ± o,o2	0,53 ± o,o1
J.	1,38 ± o,o2	1,18 ± o,o4
B.	o,47 ± o,o2	o,36 ± o,o1
K.	o,49 ± o,o4	o,42 ± o,o1
L.	o,93 ± o,94	1,67 ± o,o8
R.	o,48 ± o,o1	o,935 ± o,o1
P.	1,o6 ± o,o2	1,33 ± o,o4
H.	1,13 ± o,o6	1,26 ± o,o6
K.	2,o3 ± o,o6	2,o5 ± o,o3
P.	1,21 ± o,o5	1,27 ± o,o3
von G.	1,35 ± o,24	1,3o ± o,o1
N.	1,13 ± o,o2	1,o2 ± o,o2
F.	1,o5 ± o,o3	o,83 ± o,o2
L.	2,32 ± o,1o	2,59 ± o,24
H.	1,19 ± o,o3	-
G.	1,o8 ± o,o2	o,95 ± 0,o3
G.	1,oo ± o,o3	-
Z.	o,48 ± o,o1	o,45 ± o,o1
K.	1,57 ± o,o4	1,77 ± o,o7
G.	1,78 ± o,o5	1,63 ± o,o4
Z.	1,22 ± o,o5	1,1o ± o,o5
A.	1,23 ± o,o4	o,95 ± o,o3
K.	0,90 ± o,o1	-
L.	1,o2 ± o,o13	o,77 ± o,o3

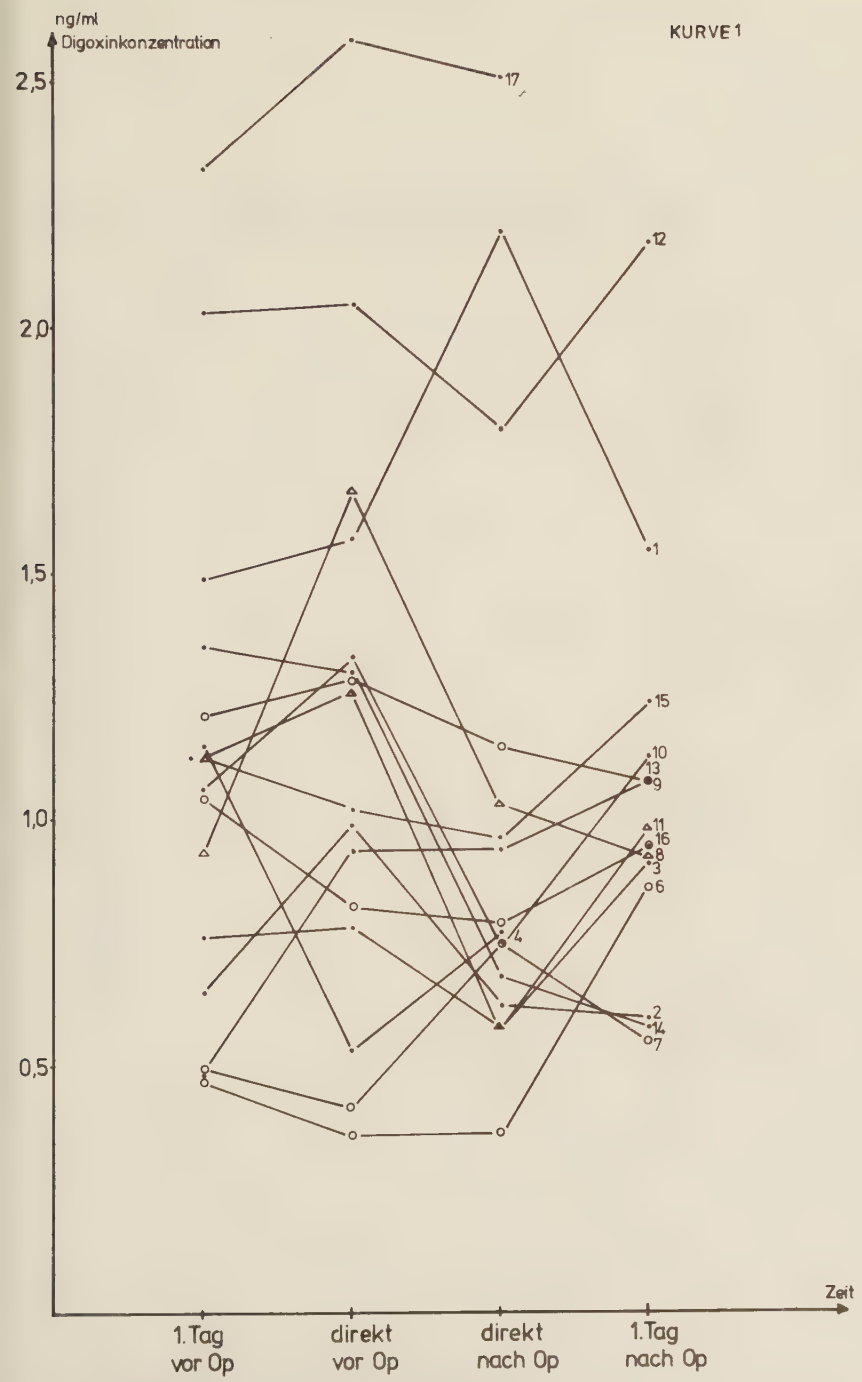
Digitalisserumkonzentration des untersuchten Kollektivs mit und ohne extrakorporalem Kreislauf 1 Tag vor der Operation und direkt prä-op.

T a b e l l e 6

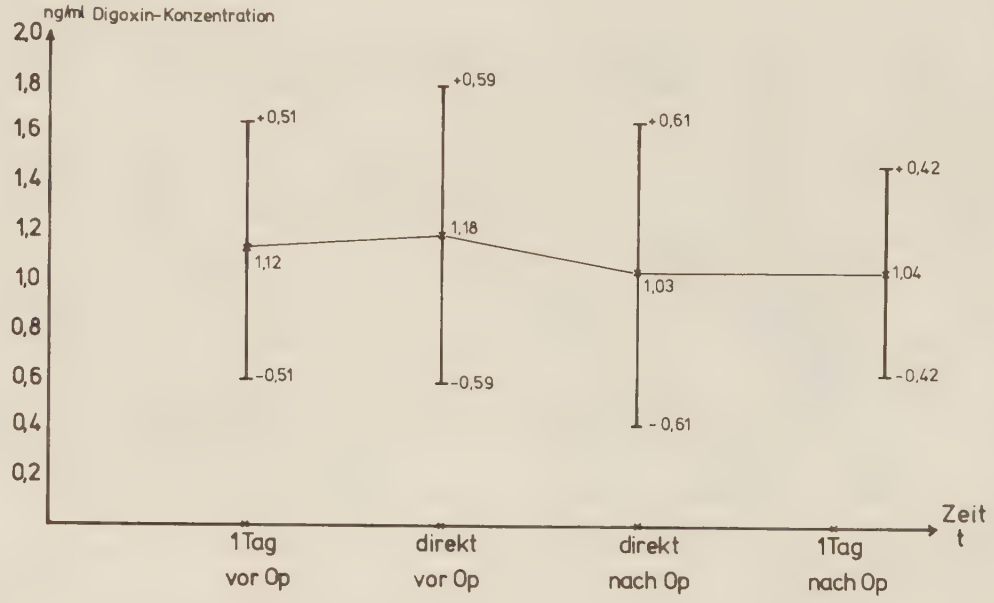
Name Patienten	1. Tag vor ng/ml	direkt prä.op. ng/ml	direkt post-op. ng/ml	1. Tag nach ng/ml	Perfusionszeit/Min.
A.	1,49	1,57	2,20	1,55	79
V.	o,65	o,99	o,62	o,595	35
K.	o,76	o,78	o,58	o,91	36
W.	1,14	o,53	o,76	hämolysiert	21
J.	1,38	1,18	gestorben	-	-
B.	o,47	0,36	o,36	o,86	71
K.	o,49	o,42	o,75	o,55	51
L.	0,93	1,67	1,o3	o,92	62
R.	o,48	o,935	o,94	1,o8	67
P.	1,o6	1,33	o,75	1,13	36
H.	1,13	1,26	o,58	o,99	61
K.	2,o3	2,05	1,80	2,18	32
P.	1,21	1,27	1,15	1,o8	21
von G.	1,35	1,30	o,68	o,58	43
N.	1,13	1,o2	o,96	1,24	70
F.	1,05	o,83	o,77	o,93	30
L.	2,32	2,59	2,51	gestorben	78

Digitalisserumkonzentration am 1 Tag vor der Operation
am Op.-Tag (direkt prä-op. und post-op.)
am 1. Tag post-op. und der Perfusionszeit

Digoxinkonzentration bei einzelnen Patienten
mit extrakorporalem Kreislauf.

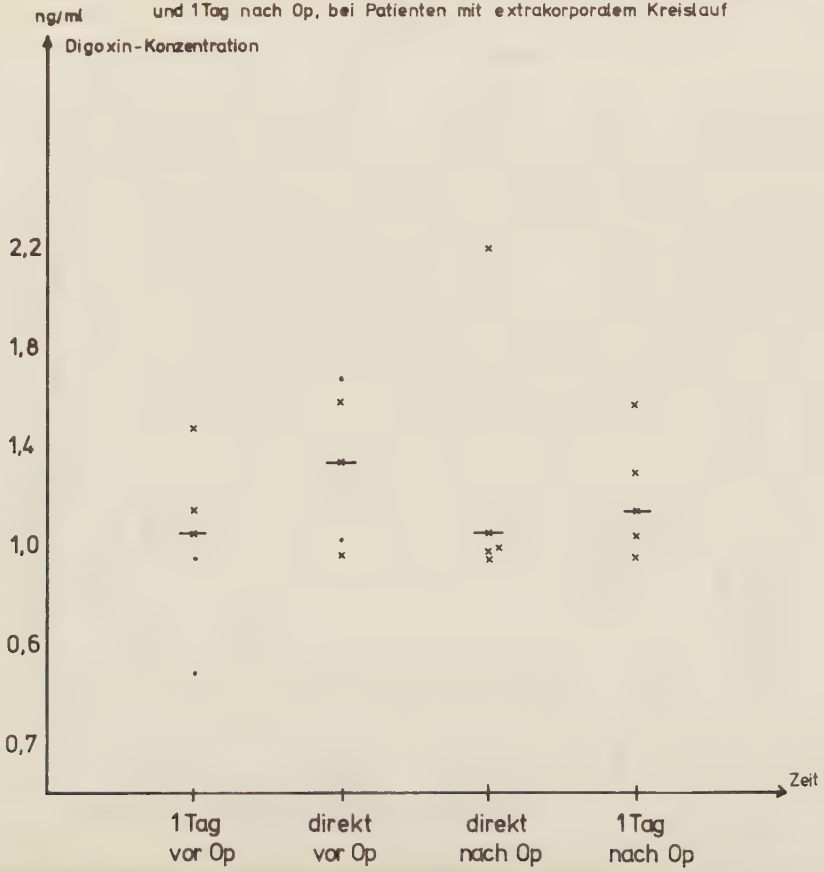


Graphische Darstellung des Mittelwertes und der
Standard Abweichung der Digoxinserumkonzentration
ein Tag vor der Op., am Tag der Operation (prä und post Op.)
und am 1. post Op. Tag bei patienten mit extra korporalem Kreislauf

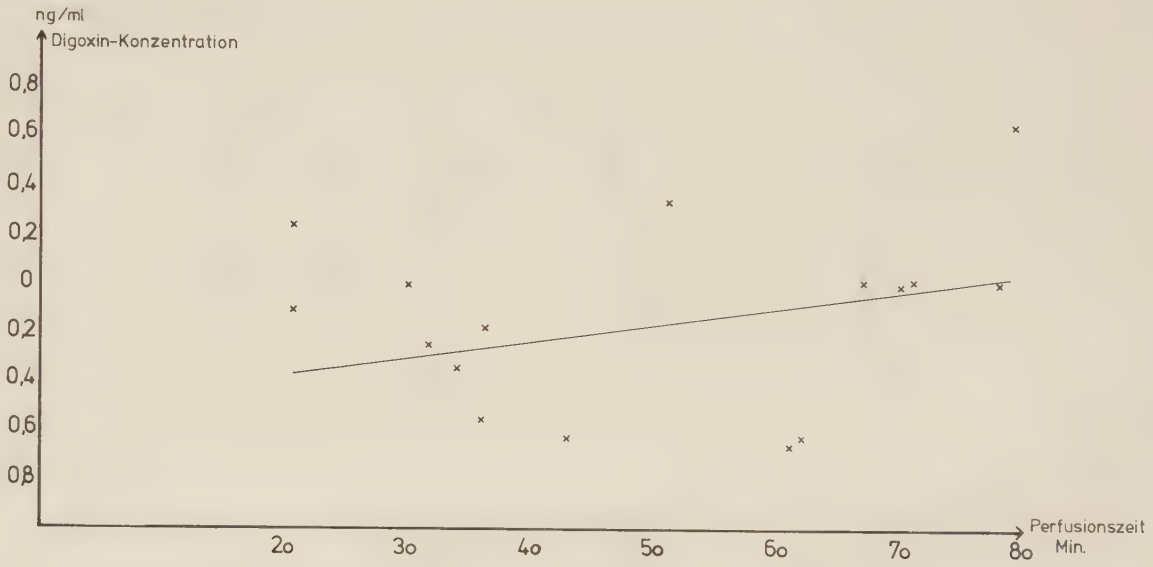


Kurve 2

Digoxinserumkonzentration bei den Patienten mit gleicher Dosis und normalem Kreatininwert 1 Tag vor Op, direkt vor Op, direkt nach Op und 1 Tag nach Op, bei Patienten mit extrakorporalem Kreislauf



Änderung der Digoxinserumkonzentratin in Abhängigkeit von der Perfusionszeit



Kurve 4

V. Diskussion

Die Frage, ob die Patienten vor der Herzoperation prophylaktisch digitalisiert werden müssen, ist kontrovers.

Da der extrakorporale Kreislauf einem myokardialen Kaliumverlust bewirkt (29,5o) nimmt die Glykosidempfindlichkeit zu. Dies kann zu Rhythmusstörung im Sinne der tachykarden Arrhythmien mit heterotoper Reizbildung oder bradykarden Reizleitungsstörungen führen (29); wegen dieser Glykosidtoleranzabnahme lehnen einige Autoren die prophylaktische Digitalisierung ab, wenn präoperativ keine absolute Indikation dazu zwingt (37, 46, 47).

Auf der anderen Seite wirkt der positiv inotrope Effekt der Glykoside dem cardio-depressiven Einfluß der Anaesthetica entgegen. Der positiv inotrope Effekt wirkt entgegen früheren Beobachtungen auch am suffizienten Herzen (3).

Die zweitwichtigste Wirkung des Digitalis besteht in der Verminderung der Herzfrequenz, als Folge eines Effektes auf den Sinusknoten, einer Verzögerung der AV-Überleitung sowie einer Verbesserung der gesamten Kreislaufsituation beim insuffizienten Herzen (28).

Eine Anzahl von klinischen Untersuchungen zeigt, daß die routinemäßige präoperative Digitalisierung der selektiven Digitalisierung überlegen ist. (6, 32, 33, 48, 52).

Präoperativ ausreichend digitalisierte Patienten haben bei postoperativ auftretendem Vorhofflattern oder Flimmern eine signifikant niedrigere Ventrikelfrequenz als nicht digitalisierte Patienten (48).

Postoperativ aufgetretene Arrhythmien sind therapeutisch leichter beherrschbar, wenn die Patienten präoperativ digitalisiert sind (7).

Die Zahl der tödlichen Komplikationen infolge der Herzmuskelinsuffizienz und unkontrollierbarer Arrythmien ist ebenfalls niedriger als bei nicht digitalisierten Patienten (6,32).

Bei präoperativ digitalisierten Patienten wird eine postoperative Abnahme der Glykosidempfindlichkeit berichtet, ohne daß die Ursache bekannt wäre (7).

Insgesamt entsteht der Eindruck, daß die Vorteile der präoperativen Digitalisierung überwiegen, wobei aber für eine optimale Digitalisierung auf verschiedene Parameter geachtet werden muß.

1. Alter

Bei Patienten über 6o Jahren bei gleicher Dosis ist die Digitalisserumkonzentration doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (8, 19).
Die Altersabhängigkeit der Digitalisüberdosierung bei gleicher Dosis und normalem Kreatininwert ist wahrscheinlich durch eine Einschränkung der glomerullären Filtrationsrate oder des effektiven Nierenplasmastromes bedingt (21).

2. Nierenfunktion

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Serumkreatinin - und Digoxinkonzentration (12, 3o, 44).

3. Körpergewicht und Körpergröße

Es liegt eine klare Abhängigkeit der Digoxinserumkonzentration vom Körpergewicht vor (18, 24, 27, 45).

4. Kalium- und Calciumkonzentration

Es ist schon bekannt, daß K^+, Ca^{2+} und Mg^{2+} Konzentration einen großen Einfluß auf die Digitaliswirkung haben.

Obwohl eine Überlappung zwischen toxischen und therapeutischen Digitalisserumkonzentrationen berichtet wurde (4) stellt die Bestimmung der Serumdigitaliskonzentration eine therapeutische

Orientierungshilfe dar, die in der Lage ist, die Zahl der Intoxikationen herabzusetzen (22), sowie die Therapie im wirksamen Bereich zu halten, da zwischen oral applizierter Dosis und gemessener Serumdigoxinkonzentration ein lineares Abhängigkeitsverhältnis besteht (31).

Die Normalwerte der hier verwandten Methode liegen zwischen 1,21 - 1,7o ng/ml (45) erstellt anhand von 317 rekompensierten, herzinsuffizienten Patienten ohne Intoxikations- oder Dekompensationszeichen. Es findet sich bei den von uns untersuchten Patienten mit einem Mittelwert von 1,13 ng/ml praktisch eine Übereinstimmung mit den Normalkollektiv. Als Gründe für die geringfügige Abweichung der Digoxinserumkonzentration in unserem Kollektiv können diskutiert werden:

1. mangelhafte Resorption (4, 2o, 3o)
   a) aufgrund von Stauungszuständen im Gastrointestinaltrakt bei Rechtsherzinsuffizienz. (38).
   b) im Rahmen gastrointestinaler Störungen (4).
   c) durch Interferenz mit zusätzlich eingenommenen Medikamenten (4).
   d) als Folge einer hyperthyreoten Stoffwechsellage (4o,45).

2. interindividuell schwankende Plasmahalbwertzeiten (46).

3. Für einen weiteren Teil der Patienten könnte unregelmäßige Digitaliseinnahme als Erklärung herangezogen werden (27, 4o, 5o).

Die Hyperthyreose scheidet als Ursache bei unserem Kollektiv aus, da anamnestisch und klinisch kein Hinweis auf eine Schilddrüsenüberfunktion zu finden war.

In unserem Kollektiv fanden wir nach EKK bei 11 Patienten einen Abfall und bei 3 Patienten einen Anstieg der Digoxinserumkonzentration. Bei 2 Patienten blieb die Konzentration konstant.

Um diese Änderungen der Glykosidserumkonzentration interpretieren zu können, muß man sich die Faktoren die evtl. einen Einfluß haben vor Augen halten:

a) Verdünnungseffekt

b) Rückdiffusion aus dem Gewebe

c) Nierenausscheidung

d) Verlust in den Oxygenator

ad a:

Der Oxygenator wurde mit 3.3oo ± 325 ml Perfusionslösung Sterofundin gefüllt.
Dies führt dazu, daß durch die Blutverdünnung der Hb-Wert erniedrigt und die Viskosität gesenkt wird (1, 3, 1o, 16, 34, 35, 49 5o).
Die Plasmamenge beträgt etwa 4o ml pro kg Körpergewicht entsprechend etwa 2.5oo - 2.8oo ml (bei 62,5 kg - 7o kg schweren Patienten).
Dies bedeutet eine Verdünnung des Plasmas um mehr als die Hälfte, mit der Einschränkung, daß ein nicht bestimmbarer Teil sich in anderen Kompartimenten verteilt.

ad b:

Das Gesamtkörperdigoxin ist hauptsächlich in den "Gewebespeichern" angereichert. Die Konzentration in der Skelettmuskulatur ist etwa 15mal so hoch wie im Serum und die Skelettmuskulatur kann bis zu 43 % des Körpergewichtes betragen.
Sie stellt damit den größten Speicher dar, obwohl gegenüber dem Plasma andere Organe z. B. Herz, Nebennierenrinden, Schilddrüse, Niere und Leber höhere Digoxinkonzentrationen enthalten, ist der Anteil dieser Organe an der Gesamtkörpermasse aber klein (11, 14).
Die Gewebespeicher können bei absinkender Digoxinplasmakonzentration durch Rückdiffusion eine erhebliche Menge Digoxin bereit stellen.

ad c:

Mehr als 8o % des Digoxins wird physiologischer Weise über die Niere ausgeschieden. Während des extrakorporalen Kreislaufs sinkt die Harnkonzentration des Digoxins, da aber gleichzeitig das Harnzeitvolumen ansteigt, findet jedoch keine wesentliche Veränderung der Ausscheidung des Digoxins durch die Niere statt (1o, 41).

Die Kreatininclearence ist nach EKK herabgesetzt und normalisiert sich erst im Verlauf von 2 - 3 Tagen (1o).

ad d:

Die im Oxygenator verbleibende Digoxinmenge ist so gering, daß sie praktisch kein Einfluß auf die Digoxinserumkonzentration hat (3, 1o).

Der statistisch signifikante Abfall der Digoxinserumkonzentration bei den Patienten mit einer Perfusionsdauer kürzer als 43 Minuten ist am ehesten Folge der Plasmaverdünnung.

Bei den Patienten die länger als 43 Minuten perfundiert wurden, sank die Digoxinserumkonzentration geringfügig im Mittel von 1,2 auf 1,1 ng/ml ab.

Bei 3 Patienten stieg die Konzentration sogar an, dies ist durch die Rückdiffusion des Gewebsdigoxin zu erklären.

Bei 2 Patienten blieb die Digoxinkonzentration gleich, hier muß geschlossen werden, daß sich der Verdünnungseffekt und die Rückdiffusion die Waage halten. Bei einer einmaligen Injektion von Digoxin wird die Verteilungskurve während der ersten Stunde hauptsächlich durch eine schnelle Phase der Verteilung im Serum (Halbwertzeit ca. 2 Minuten) und einer langsameren Phase der Diffusion ins Körpergewebe (Halbwertzeit ca. 3o Minuten) bestimmt (6, 14).

Die Digoxinserumkonzentration stellt ein Fließgleich-

gewicht zwischen Gewebs-Digoxin und ausgeschiedenen Digoxin dar, wenn keine weitere Digoxinzufuhr erfolgt.

Ein abrupter Abfall der Serumdigoxinkonzentration durch Verdünnung erhöht das Diffusionsgefälle zwischen Gewebe und Plasma. Dies führt zu einer Mobilisierung des Gewebsdigoxins.

In Umkehr der Verteilungskurve wäre eine Halbwertzeit von 3o Minuten zu erwarten bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat.

Dieser Mechanismus könnte die Änderung der Digoxinserumkonzentration während der Perfusionszeit erklären.

VI. Zusammenfassung

Eine präoperative Digitalisierung der Herzpatienten sollte routinemäßig durchgeführt werden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden wir, daß der extrakorporale Kreislauf keinen merklichen Digitalisverlust bewirkt.

Die Serumglykosidkonzentration sinkt bei kurzer Perfusionszeit als Folge der Hämodilution, längere Perfusionszeiten führen wahrscheinlich durch eine Rückdiffusion aus dem Gewebe zu gleichbleibender oder ansteigender Serumglykosidkonzentration.

Über die routinemäßige Digitalisierung hinaus sollte prä- und postoperativ die Serumglykosidkonzentration ermittelt werden, um die Differenzierung zwischen Digitalisbedarf und Digitalisüberdosierung zu ermöglichen

VII. Literaturverzeichnis

1.) Felix A R A K A K I et al	Digoxin level in digitalis intoxikation and after surgery involving cardiopulmonary bypass. Cleveland Clinic Quarterly Vol. 4o, No. 3 (1973) 133-137
2.) John R. B R A Z I E R et al	Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass The Journal of Thoracic abd Cardiovascular Surgery. 73/1 (January 1977) 1o2 - 1o8
3.) Arthur C. B E A L L et al	Effect of Total Cardiopulmonary bypass on Myocardial and Blood Digoxin Concentration in Man. The American Journal of Cardiology February (1963) 194 - 2oo
4.) G. B O D E M et al	Bestimmungsmethoden und klinische Interpretation von Digitalisblutspiegeln Digitalistherapie. Beiträge zur Pharmakologie und Klinik (1975) Springer-Verlag Berlin - Heidelberg, New York
5.) B R A U N W A L D et al	Studies on Digitalis IV Observation in Man on the effects of digitalis preparatoins on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance. J. Clinic Invest 4o , 52 (1961)
6.) Axel B R O C K et al	On the Elimination of Digoxin from Serum after Intravenous Injections. Acta pharmacol et toxicol (1974) 34 , 2o5 - 21o

7.) B U R M A N et al — The Prophylactic Use of Digitalis before Thoracotomy. The Annals of Thoracic Surgery Vol. 14, No. 4 October (1972) 359 - 368

8.) C H A M B E R L A I N et al — Determination of plasma digoxin levels by radioimmunoassay. Brit. Heart Journal 32, 558 (1970) 558

9.) C H A M B E R L A I N et al — Plasma Digoxin Concentration in Patients with Atrial Fribrillation. British Medical Journal 22 (197o) 3 429 - 432

1o.) C O L T R A T et al — Myocardial and Skeletal Muscle Concentrations of Digoxin in Patients on Lang-term Therapy. British Medical Journal 2 (1972) 318 - 319

11.) C O L T R A T et al — Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentrations. British Heart Journal 33, (1971) 334 - 338

12.) C O O P E R et al — Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 73/2 February (1977) 195 - 2oo

13.) D I E T R I C H et al — Bericht der Kommission für Kapazitätsermittlung der Deutschen Gesellschaft für Herz Thoraxchirurgie Thoraxchirurgie Vaskulär Chirurgie 24 (1976) 254-26o

14.) D O H E R T Y et al — The Distribution and Concentration of Tritiated Digoxin in Human Tissues, Annals of Internal Medicine Vol. 66 No. 1 (1976) 116-124

15.) D O U G L A S et al — Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surg. 73/1 January (1977) 95 - 1o1

16.) E B E R T et al — Clinical Studies of the effect of extracorporeal Circulation on Myocardial Digoxin Concentration. The American Journal of Cardiology February (1963) 2o1 - 2o4

17.) G E R A L D D. et al — The adequately perfused beating fibrillating, and arrested heart The Journal of Thoracic and Cardiovasculär Surg. 73/1 January (1977) 87 - 94

18.) G I L L M A N N — Grundlage der Therapie mit Herzglykoside DMW (1963) 1o - 18

19.) G O R D O N — Digoxin Metabolism in the Elderly. Circulation 39 (1969) 449 - 453

2o.) G R E F et al — Ergebnisse radioimmunologischer Bestimmungen von Digitoxin, Digoxin und g - Strophantin am Menschen Digitalistherapie (1975) 52 - 62

21.) G R O S S E - B R O C K H O F F et al — Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion DMW 34 (1973) 1547-1551

22.) G R O S S E - B R O C K H O F F et al — 2oo Jahre Herztherapie mit Digitalis DMW 39 (1975) 198o - 1991

23.) G Ü L L M E R et al — Correlation of Serum Concentrations with Heart Concentrations of Digoxin in Human Subjects. Circulation 5o Oct. (1974) Seite 653 - 655

24.) H A S I S and L A R B I G — Serumglykosidkonzentration und Digitilsintoxikation. DMW 1oo (1975) 1, 768-78

25.) H O T T E N R O T H et al — Der Einfluß linksventriculärer Druckerhöhung auf den Koronarfluß und den myokardialen Stoffwechsel bei extrakorporalem Kreislauf. Thoraxchirurgie 23 (1975) 298 - 299

26.) J A H R M Ä R K E R — Digitalistherapie, Beiträge zur Pharmakologie und Klinik Probleme der Digitalisintoxikation (1975) 8o - 84 Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York

27.) K O C H S I E G — Klinik und Therapie der Digitalisintoxikation noch nicht veröffentlicht

28.) O. K R A U P — Pharmakologie und Toxikologie (1975) 167 - 2o5 Herausgabe von W. Forth Wissenschaftsverlag Bibliograph. Institut Mannheim, Wien, Zürich

29.) K R E U Z E R et al — Probleme der postoperativen Digitalistherapie. Thoraxchirurgie 17/6 (1969) 456-459

3o.) L A R B I G und R. H A A S I S — Radioimmunchemische Bestimmungen der Konzentration von Digoxin

3o.)		und Digoxin-Derivaten Digitalis-Therapie (1975) 62- 74 Beiträge zur Pharmakologie und Klinik Springer-Verlag , Berlin-Heidelberg-New York
31.)	L A R B I G et al	Klinische Aspekte der radioimmunochemischen Bestimmung der Serum-Digoxinkonzentration DMW 97 (1972) 139 - 145
32.)	R. L E U T S C H A F T et al	Postoperative Herzstörungen nach Herzoperationen Thoraxchirurgie 17/6 (1969) 46o-463
33.)	M E Y E R	Zur Frage der Digitalisanwendung vor, während und nach Operationen Der Anästhesist 19/10 (1970) 365 - 369
34.)	M E L V I N et al	Magnesium Metabolism Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass Cirkulation Supp. I Vol. 39 (1969) I - 235 - I 245
35.)	M O R R I S O N et al	Serumdigitalis and Arrhythmia in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass Circulation 47 (1973) 341 - 351
36.)	N E L S O N et al	Profound Topical hypothermia during ischemia in arrested hearts The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surg. 73/1 Jan. (1977) 2o1 - 2o1

37.) N I T T E R H A U G E und S T O R S T E I N — Symposium on Digitalis Oslo Norway Feb. (1973) 22 - 29

38.) O L I V E R et al — Radioimmunoassay for Digoxin. The American Journal of Medicine Vol. 51 (1971) 186-192

39.) P A T R I C I A et al — Faster and Easier Radioimmunoassay of Digoxin. Clinical Chem. 2o/3 (1974) 343 - 347

4o.) P A U M G A R T N E R et al — Die Serumkonzentration von Digitalisglykosiden als therapeutische Richtlinie. Schweiz med. Wschr. 1o6 Nr. 27 (1976) 9o9 - 911

41.) P H I L B I N et al — Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surg. 73 / 1 (1977) 145 - 148

42.) P I N T O R et al — Digitalis and Mitral Surgery Cardiology 55, (1970) 34 - 4o

43.) P O L O N I U S et al — Bericht der Kommission für Kapazitätsermittlung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-Herz und Gefäßchirurgie

44.) R I E T B R O C K — Stoffwechsel und Pharmakokinetik der Lanataglykoside beim Menschen DMW 98 (1973) 117 - 122

45.) J. S C H N E I D E R und A. R U I Z - T O R R E S — Bedeutung des Körpergewichts für die Therapie mit Digoxin und Digoxinderivaten DMW 4 (1977) 116 -118

46.) S E L Z E R — Some Thoughts Concerning the Prophylactic Use of Digitalis The American Journal of Cardiology 26 (1970) 214- 216

47.) S P E N C E R et al — Estimation of cardiac output soon after intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass Ann. Surg. 15o (1959) 613

48.) S T A N D L E Y D E U T S C H — Indications for Prophylactic Digitalization Anesthesiology 3o (1969) 648 - 656

49.) S T O R C H et al — Verhalten des Magnesiums im Serum beim künstlichen Herzklappenersatz. Thorax chirurgie 22 (1974) 214 - 221

5o.) S T U N K A T et al — Radioimmunologische Bestimmung der Serumglykosidkonzentration bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Thoraxchirurgie 23 (1975) 35o-353

51.) W E R N E T et al — Faktoren der Koronarperfusion beim entlasteten Herzen. Thoraxchirurgie 17 (1969) 361 - 37o

52.) H. W O L T E R et al — Herzstörungen nach Operationen in extrakorporaler Zirkulation Thoraxchirurgie 17 (1969) 442- 451

L e b e n s l a u f

NAME:	Fatemeh ALAVI, geb. Kouchmeshki
geboren am:	11. Mai 1949
in:	Teheran
Staatsangehörigkeit:	Iran
Familienstand:	verheiratet
Schulausbildung:	1958-1968 in Teheran
Abitur:	1968 in Teheran
	Sommersemester 1968 - 1970 Studienkolleg der Freien Universität Berlin
Medizinstudium:	1970 - 1976 Physikum März 1973 Staatsexamen August 1976
Medizinalassistentenzeit:	1.1o.1976 - 31.o1.1977 Innere Ev. Waldkrankenhaus 1.o2.1977 - 1.o6.1977 Innere Klinikum Westend FU Berlin 15.o8.1977 - 14.12.1977 Chirurgie (Herz-Thorax-Chirurgie und Poliklinik
Approbation:	3o.o1.1978